

Белоглазов В.А.^{1,2}, Яцков И. А. ^{1,2}УДК 616.24:616.15
DOI 10.25694/URMJ.2020.12.10

Роль дисбаланса гуморальных эндотоксин-связывающих систем в развитии и поддержании воспаления при хронической обструктивной болезни лёгких

¹Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь; ²ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь

Beloglazov V. A., Yatskov I. A.

Role of imbalance of humoral endotoxin-binding systems in the development and maintenance of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease

Резюме

В данном обзоре представлены данные из литературных источников, которые дают представление о роли дисбаланса эндотоксин-связывающих систем в патогенезе развития и прогрессирования местного и системного воспаления при хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ). Большое количество исследований показывают, что значительная экспозиция эндотоксина грамотрицательной флоры, представленного липополисахаридом клеточной стенки (LPS), в сочетании с несостоятельностью эндотоксин-связывающих систем приводит к прогрессированию воспаления как локально – в лёгких, так и на системном уровне. К основным LPS-связывающим гуморальным системам, которые обсуждаются в данном обзоре относятся липополисахарид-связывающий белок (LBP), CD14, sCD14, анти-LPS антитела, аполипротеины и липопротеиды высокой плотности (ЛПВП). Так в исследовании Dentener M.A. с соавт. было выявлено повышение уровня LBP в крови как при обострении, так и при стабильном течении ХОБЛ. Также в нашем предыдущем исследовании было выявлено достоверное повышение концентрации LBP в крови и эндобронхиальным содержимым у больных ХОБЛ и снижение концентрации данного показателя в процессе стационарного лечения. Помимо повышения уровня LBP в сыворотке при системной инфекции, повышенные уровни LBP были также обнаружены в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (BALF) во время инфекционного и аллергического воспаления лёгких. Исследования на лабораторных животных показали, что дефицитные по CD14 животные устойчивы к внутривенному введению LPS, а введение анти-CD14 моноклональных антител ослабляет LPS-опосредованное повреждение лёгких. Также важным является уровень анти-LPS антител классов Ig M, Ig G, Ig A и секреторного анти-LPS иммуноглобулина Ig A на слизистых оболочках. В нашем предшествующем исследовании были получены данные о снижении общего секреторного и анти-LPS IgA у больных ХОБЛ, при этом наибольшее снижение анти-LPS IgA было выявлено у больных с гипореспондерным ответом на LPS. Эти данные в целом совпадали с результатами исследования Polosukhin V.V. с соавт., в котором иммуногистохимически изучались участки резецированной легочной ткани у 22 больных ХОБЛ при удалении солидной опухоли и 32 больных с ХОБЛ при трансплантации лёгких, и была выявлена зависимость между локальным дефицитом SIgA, лимфоцитарной инфильтрацией с одной стороны и бронхиальной обструкцией с фибротическим ремоделированием стенок дыхательных путей, латентной персистенцией герпес вирусной инфекцией в мелких бронхах с другой. В исследовании Gupta S. и соавт. обнаружили, что уровень ЛПВП в сыворотке был значительно ниже, в то время как уровень триглицеридов был значительно выше у субъектов со стабильной ХОБЛ, чем у здоровых лиц. Таким образом приведенные данные из литературных источников подтверждают роль дисбаланса гуморальных эндотоксин-связывающих систем в развитии и прогрессировании воспаления у больных ХОБЛ. Данная обзорная статья является частью грантового проекта по изучению провоспалительного ответа на эндотоксин грамотрицательной флоры в патогенезе ХОБЛ (Номер государственного учета НИОКТР - АААА-А19-119122390040-2)

Ключевые слова: эндотоксин; ХОБЛ; LPS; LBP; CD14; воспаление

Для цитирования: Белоглазов В.А., Яцков И. А., Роль дисбаланса гуморальных эндотоксин-связывающих систем в развитии и поддержании воспаления при хронической обструктивной болезни лёгких, Уральский медицинский журнал, №12 (195) 2020, с. 7 - 15, DOI 10.25694/URMJ.2020.12.10

Summary

This review presents data from the literature, which give an idea of the role of imbalance in endotoxin-binding systems in the pathogenesis of the development and progression of local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A large number of studies show that significant exposure to endotoxin of gram-negative flora, represented by cell wall lipopolysaccharide (LPS), in combination with the failure of endotoxin-binding systems, leads to the progression of inflammation both locally in the lungs and at the systemic level. The main LPS-binding humoral systems discussed in this review include lipopolysaccharide-binding protein (LBP), CD14, sCD14, anti-LPS antibodies, apolipoproteins, and high-density lipoproteins (HDL). So in the study by Dentener M.A. et al. an increase in the level of LBP in the blood was revealed both during exacerbation and during a stable course of COPD. Also, in our previous study we have revealed a significant increase in the concentration of LBP in the blood and endobronchial content in patients with COPD and a decrease in the concentration of this indicator during inpatient treatment. In addition to elevated serum LBP levels in systemic infection, elevated LBP levels have also been found in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) during infectious and allergic pneumonia. Studies in laboratory animals have shown that CD14 deficient animals are resistant to intravenous LPS, and administration of anti-CD14 monoclonal antibodies attenuates LPS-mediated lung injury. Also important is the level of anti-LPS antibodies of the classes Ig M, Ig G, Ig A and secretory anti-LPS immunoglobulin Ig A on the mucous membranes. In our previous study data were obtained on a decrease in total secretory and anti-LPS IgA in patients with COPD, while the greatest decrease in anti-LPS IgA was found in patients with a hyporesponder response to LPS. These data generally coincided with the results of the study by Polosukhin V.V. et al., in which the areas of resected lung tissue were immunohistochemically studied in 22 patients with COPD during removal of a solid tumor and 32 patients with COPD during lung transplantation, and a relationship was found between local SIgA deficiency, lymphocytic infiltration on one side and bronchial obstruction with fibrotic wall remodeling respiratory tract, latent persistence of herpes viral infection in small bronchi on the other. In a study by Gunay S. et al. found that serum HDL levels were significantly lower, while triglyceride levels were significantly higher in subjects with stable COPD than in healthy subjects. Thus, the cited data from the literature confirm the role of imbalance of humoral endotoxin-binding systems in the development and progression of inflammation in patients with COPD. This review article is part of a grant project to study the pro-inflammatory response to endotoxin of gram-negative flora in the pathogenesis of COPD (State R&D registration number - AAAA-A19-119122390040-2)

Key words: endotoxin; COPD; LPS; LBP; CD14; inflammation

For citation: Beloglazov V. A.; Yatskov I. A., Role of imbalance of humoral endotoxin-binding systems in the development and maintenance of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease, Ural Medical Journal, No. 12 (195) 2020, p. 7 - 15, DOI 10.25694/URMJ.2020.12.10

Введение

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) поражает около 10% людей старше 45 лет и занимает 4-е место среди самых распространенных причин смерти в мире, хотя в развитых странах она поднялась до 3-го и занимает 5-е место среди самых распространенных причин заболеваемости и основной причины неотложной госпитализации с острыми обострениями [29, 8]. По данным глобального исследования GOLD, распространенность ХОБЛ II стадии и выше среди лиц старше 40 лет составила 10,1±4,8%; в том числе для мужчин – 11,8±7,9% и для женщин – 8,5±5,8% [25]. В исследовании, проведенном в 12 регионах России (в рамках программы GARD), и включавшем 7164 человека (средний возраст 43,4 года), распространенность ХОБЛ среди лиц общей популяции составила 15,3% [11]. Хотя курение сигарет в развитых странах является основным фактором риска развития ХОБЛ, в развивающихся странах у более половины пациентов этиологическим фактором

являются продукты сгорания биотоплива в плохо проветриваемых домах, что прослеживается у некурящих женщин [37, 39].

Описаны разнообразные клинические фенотипы ХОБЛ. Вместе с тем, эндотипы данного заболевания требуют дальнейшего изучения. LPS-индуцированный эндотип, по нашему мнению, может стать одним из них. Изучение эндотипов ХОБЛ в будущем должно стать основой для разработки персонализированного подхода к лечению ХОБЛ.

LPS и LPS-связывающие системы

Одним из важнейших механизмов развития и поддержания воспаления при ХОБЛ является дисбаланс между поступлением липополисахарида (LPS) и состоянием LPS-связывающих систем организма, к которым относят MALT-систему, печень, эвакуаторную и секреторную функции кишечника, клеточные и гуморальные LPS-связывающие механизмы [3].

Роль LPS в организме человека остается предметом

дискуссии. С одной стороны, он необходим и важен для регуляции активности адаптивных систем, а с другой – является патогенитическим фактором, индуцирующим локальное и системное воспаление. LPS индуцированное поражение является основным элементом патогенеза различных патологий, таких как острый респираторный дистресс синдром, эндотоксинальный шок, ДВС-синдром, послеоперационные осложнения и ряд других заболеваний и состояний [50, 2, 16, 17]. В связи с этим весьма вероятным представляется участие LPS в индукции и самоподдержании воспалительного ответа при ХОБЛ.

LPS является важным компонентом бактериальной клеточной стенки грамотрицательной флоры, не токсичен пока включен в мембрану; однако при высвобождении в кровь после размножения, лизиса или смерти бактериальных клеток липид А, наиболее важная часть LPS, вызывает воспалительный ответ [45]. Это опосредуется провоспалительными цитокинами, высвобождаемыми главным образом из моноцитов / макрофагов и нейтрофилов, таких как фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-1 β (IL-1 β) и интерлейкин-6 (IL-6) [28].

Взаимодействие моноцитарно-макрофагальных клеток с LPS осуществляется через такие рецепторы как: mCD14, TLR-4-MD-2 (толл-подобные рецепторы 4 типа с адаптерным белком - MD-2), CD11b/CD18 (β 2-интегрированные рецепторы), рецепторы к комплементу и макрофагальные сквенджер-рецепторы (L-селектин, P-селектин, SR-A). К гуморальным LPS-связывающим механизмам относятся: LPS-связывающий белок (LBP), анти-LPS антитела, растворимые CD14 (sCD14) рецепторы, С-реактивный белок (CRP), амилоид А, лизоцим, липопротеины высокой плотности (HDL), липопротеины низкой плотности (LDL), белок теплового шока HSP 60, интерферон, альбумин, лактоферрин, аполипопротеины (ApoB, ApoA-I, ApoE), фибронектин, гликопротеины (CAP18, CAP33), антитела к Re-гликолипиду (глубокая детерминанта R-кора), состоящие из липида А и кетодезоксиоктанта [3].

Липид А является наиболее консервативной частью LPS и является основным центром иммуностимулирующей способности LPS, поскольку он специфически распознается комплексом TLR4/MD-2 [52, 53]. По сути, в большинстве случаев липид А состоит из β - (1 \rightarrow 6)-связанного каркаса дисахарида D-глюкозамина, по-разному ацилированного жирными кислотами и обычно фосфорилированного в положении 1 восстанавливающего глюкозамина (GlcN I) и в положении 4. невосстанавливающего глюкозамина (GlcN II) [53, 52]. Тем не менее, несмотря на общую консервативную структуру, структуры липида А широко различаются среди бактериальных штаммов с микрогетерогенностью, наблюдаемой как в паттерне ацилирования и фосфорилирования, так и, реже, в природе сахаров, составляющих основу липида А [54]. Углеводный компонент LPS более вариабелен, чем липид А. Ядро олигосахарида представляет собой внешнюю часть LPS грубого типа и содержит по крайней мере один остаток 3-дезоксид-D-манно-окт-2-улозоновой кислоты [55]. Точно так же компонент О-антигена является наиболее уяз-

вимой частью LPS гладкого типа и, у большинства грамотрицательных бактерий, состоит из повторяющихся олигосахаридных фрагментов от двух до восьми различных гликозильных единиц (гетерогликанов) или, у некоторых бактерий, идентичных сахаров (гомогликаны) [56].

Зависящая от структуры способность запускать активацию комплекса TLR4 / MD-2 определяет классификацию LPS как агониста или антагониста [57]. Во многих статьях описаны соединения LPS, действующие как агонисты комплекса TLR4 / MD-2 с определенной иммуностимулирующей способностью, что привело к пониманию того, что самая высокая известная активность в отношении клеток человека имеет бис-фосфорилированный гексаацилированный липид А с распределением 4 + 2 фрагментов ацильной цепи (такой как липид А *E. coli*) [53, 58]. Эта активность коррелирует со способом связывания липида А с комплексом TLR4 / MD-2, который был широко изучен и описан в другом исследовании [59, 53, 52]. До сих пор имеются лишь ограниченные данные о нескольких соединениях LPS с антагонистическим действием, которые способны конкурировать с токсичным LPS за связывание с TLR4 / MD-2, таким образом предотвращая передачу нижестоящего сигнала, ответственного за индукцию воспалительного ответа [58]. Было замечено, что виды гипоацилированного липида А (а именно, содержащие менее шести жирных кислот), те, которые имеют симметричное 3 + 3 распределение ацильных фрагментов (например, *Neisseria meningitidis*), или те, которые обладают нефосфорилированным сахарным каркасом (например, *Bradyrhizobium spp.* и *Acetobacter pasteurianus* или *Rhodopseudomonas palustris*) вызывают снижение или отсутствие иммуностимулирующей активности на человеческие клетки [60, 61, 58]. Классический пример - это биосинтетический предшественник липида А *E. coli*, тетраацилированный липид IVA, который в значительной степени исследовался в комплексе с человеческим TLR4 / MD-2, демонстрируя, что все четыре ацильные цепи размещены внутри MD-2 таким образом, чтобы не допустить димеризации и последующей активации. Это примерно объясняет отсутствие иммуноактивности в отношении человеческих клеток не только для липида IVA, но и для других тетраацилированных и некоторых пентаацилированных форм липида А [62, 59, 63, 53, 52].

Исследование микробиологии легких у стабильных пациентов с ХОБЛ продемонстрировало, что основными потенциальными источниками LPS в легких являются представители таких бактериальных родов, как: *Prevotella*, *Haemophilus* и *Neisseria*, и вне фазы обострения микробный состав легких практически не изменяется [64, 65, 66, 67, 68]. Несколько исследований показали, что в период обострений легочный микробиом в основном состоял из *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*, а микробный состав отличается от микробного состава легких у стабильных пациентов [69, 70, 71]. Посев мокроты показал, что при обострении основными видами возбудителей были *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и *H. influenzae* [72]. По сравнению со здоровыми людьми уровни *Moraxella*,

Pseudomonas и *Haemophilus* были увеличены у пациентов с ХОБЛ, тогда как уровни *Bacteroides* и *Prevotella* spp. были выше у здоровых людей [73, 74].

Так как самой частой и основополагающей причиной развития ХОБЛ является табакокурение – еще одним важным фактором в развитии воспаления возможно является связь стресс-индуцированного поступления LPS в кровотоки и курения. Табачный дым является биоаэрозолем и содержит высокие концентрации эндотоксина, а само табакокурение снижает активность некоторых LPS-связывающих систем, таких как апопротеины и белки семейства липидсвязывающих белков/белки переноса липидов, к которым относится и LBP [5, 35]. Модели на грызунах показали, что вызванные стрессом изменения в микробиоте кишечника могут провоцировать бактериальную транслокацию и что кишечные бактерии потенцируют стресс индуцированный иммунный дисбаланс, приводят к развитию локального и системного хронического воспаления [4, 1, 34]. Хотя данные о таких механизмах у людей скудны, одно исследование продемонстрировало, что уровни сывороточных антител против LPS были выше у пациентов с депрессией/стрессом, чем в контрольной группе здоровых лиц, что трактовалось как проявление усиленной транслокации кишечного LPS в системную циркуляцию [31]. В другом исследовании у пациентов с серьезным депрессивным расстройством (MDD) была повышенная экспрессия бактериальной ДНК, указывающая на усиленную проницаемость транслокации для ксенобитиков, включая LPS. При этом величина данной экспрессии коррелировала с тяжестью депрессивного симптома [22]. В связи с этим, логично предположить, что сочетание стрессовых расстройств и табакокурения может приводить к усилению дисбаланса между LPS и LPS-связывающими системами, приводя к формированию LPS-индуцированный эндотипа хронического воспаления.

LBP и sCD14

LBP представляет собой гликопротеин с молекулярной массой ~ 60 кДа, концентрация в сыворотке которого сильно повышена при острых инфекциях [44]. LBP относится к семейству липидсвязывающих белков/белков переноса липидов, которое также включает белок, повышающий проницаемость (BPI), белок, переносящий сложный эфир холестерина (СЕТР), и белок, переносящий фосфолипиды (PLTP), LBP действует как белок переноса липидов, который захватывает LPS из агрегатов, образованных мономерами LPS, благодаря его амфифильным свойствам и переносит его к CD14 рецепторам, которые передают LPS сигнал и активируют рецепторный комплекс TLR4-MD2, экспрессирующийся в виде GPI-закрепленного мембранного белка на миелоидных клетках или в виде растворимой формы в сыворотке [7, 43, 47]. Этот Растворимый CD14 позволяет CD14-дефицитным клеткам, включая большинство эпителиальных и эндотелиальных клеток, реагировать на LPS [41]. Структурный анализ показывает, что CD14 имеет N-концевой гидрофобный карман, а также вторичный гидрофобный кластер вне входа в этот карман; они вклю-

чают основные компоненты сайта связывания LPS [21, 24]. Исследования показали, что лабораторные животные дефицитные по CD14 устойчивы к внутривенному введению LPS, а введение анти-CD14 моноклональных антител ослабляет LPS-опосредованное повреждение легких [15, 42]. Помимо доставки LPS к поверхностному TLR4-MD2, CD14 может опосредовать индуцированный LPS эндоцитоз TLR4, который индуцирует TRIF-зависимую передачу сигналов в эндосомах и последующую продукцию интерферонов α и β [51]. Взаимодействие с LBP усиливает иммунный ответ на LPS в 1000 раз *in vitro* [32, 49]. Для реализации провоспалительного ответа на LPS важным является соотношения концентрации LBP и sCD14. Более высокие отношения LBP/sCD14 потенцируют воспалительный ответ [26, 27].

Высокий уровень LBP выявлен как в системном кровотоке (в сыворотке), так и в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (BALF) при инфекционном и аллергическом воспалении легких [33, 13, 10]. Исследования Dentener М.А. с соавт. выявили повышенный уровень LBP в крови как при обострении, так и при стабильном течении ХОБЛ [12]. Также в нашем предшествующем исследовании было выявлено достоверное повышение концентрации LBP в крови и эндобронхиальным содержимым у больных ХОБЛ и снижение концентрации данного показателя в процессе стационарного лечения [6].

Помимо своей прямой роли в представлении LPS клеточному рецепторному комплексу CD14/TLR4-MD2, LBP участвует в нейтрализации LPS посредством переноса LPS в липопротеины, такие как HDL, LDL и VLDL. Эта нейтрализующая способность LBP, по-видимому, играет большую роль в клинических состояниях, таких как сепсис, которые связаны с высоким уровнем LBP в сыворотке [46].

Вместе эти наблюдения указывают на прямую и локальную роль LBP в реакции LPS в дыхательных путях и в защите организма от грамотрицательной флоры.

Анти-LPS антитела

К гуморальным факторам ответа на LPS можно отнести анти-LPS антитела классов Ig M, Ig G, Ig A и секреторный анти-LPS иммуноглобулин Ig A на слизистых оболочках. Уровень анти-LPS антител в популяции здоровых людей имеет широкий диапазон колебаний, что послужило основанием выделять по маркерному анти-эндотоксиновому (анти-ЭТ) Ig G лиц с гиперрепондерным антительным ответом на ЭТ (антительные гиперрепондеры имеющие высокий уровень анти-ЭТ Ig G > 2 δ Me \pm m), нормореспондеры, имеющие уровень анти-ЭТ Ig G в пределах Me \pm m, и гипореспондеры, у которых анти-ЭТ Ig G < 2 δ Me \pm m [40].

В нашем предыдущем исследовании были получены данные о снижении общего и секреторного и анти-LPS IgA у больных ХОБЛ, при этом наибольшее снижение общего и секреторного анти-LPS IgA было выявлено у больных с гипореспондерным ответом на LPS, что подтверждает данные о дисбалансе гуморальных эндотоксин-связывающих систем у больных ХОБЛ [6]. Эти данные в целом совпадали с результатами исследования

Polosukhin V.V. с соавт., в котором иммуногистохимически изучались участки резецированной легочной ткани у 22 больных ХОБЛ при удалении солидной опухоли и 32 больных с ХОБЛ при трансплантации лёгких, и была выявлена зависимость между локальным дефицитом SIgA, лимфоцитарной инфильтрацией с одной стороны и бронхиальной обструкцией с фибротическим ремоделированием стенок дыхательных путей, латентной персистенцией герпес вирусной инфекцией в мелких бронхах с другой [36].

HDL и апопротеины

К важным гуморальным LPS связывающим факторам можно отнести аполипопротеин А1 (АроА-I) и HDL, дисбаланс которых закономерно регистрируется при развитии ХОБЛ. В исследовании Gunay S. с соавт. обнаружили, что уровень HDL в сыворотке был значительно ниже, в то время как уровень триглицеридов был значительно выше у субъектов со стабильной ХОБЛ, чем у здоровых лиц [18]. Can U. с соавт. исследовали связь между тяжестью заболевания и уровнем липидов в сыворотке крови на разных стадиях GOLD у пациентов и здоровых людей. Они обнаружили, что у пациентов со стадиями GOLD III и IV уровни HDL были значительно ниже, чем у контрольной группы [9].

АроА-I играет защитную роль в предотвращении эмфиземы, вызванной сигаретным дымом. В мышинной модели заболевания легких, вызванного сигаретным дымом, трансгенные мыши, с повышенной экспрессией гена АРОА1 человека в эпителиальных клетках альвеол, были защищены от развивающейся эмфиземы [23]. В частности, избыточная экспрессия ароА-I ослабляла вызванное сигаретным дымом увеличение воспаления легких, окислительного стресса, активации металлопротеиназы и апоптоза клеток легкого по механизму, который включал уменьшенную транслокацию Fas в липидные рафты, что уменьшало случаи летальных исходов. Воздействие сигаретного дыма также снижало количество ароА-I в легких у мышей дикого типа, что свидетельствует о том, что потеря его защитной функции может способствовать развитию эмфиземы [24]. Точно так же, ткань легкого от пациентов с умеренной эмфиземой содержала пониженное количество ароА-I по сравнению с тканью легкого от некурящих людей. Кроме того, количество ароА-I было

снижено в пробах индуцированной мокроты пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми курильщиками [35].

Еще одним полезным свойством ароА-I является его способность непосредственно связывать и нейтрализовать LPS, а также липотейхоевую кислоту, которая является компонентом клеточной стенки грамположительных бактерий [14, 30, 20, 38]. Домены, которые опосредуют связывание LPS, расположены на карбокси-конце ароА-I [19]. АроА-I также может связываться с LBP, который связывает и нейтрализует LPS [48]. Эти исследования показывают, что снижение уровня ароА-I в легких может способствовать снижению эффективной нейтрализации критических концентраций LPS в табачном дыме и способствовать развитию LPS-индуцированного эндотипа хронического воспаления при ХОБЛ.

Заключение

Результаты имеющихся на данный момент исследований показывают, что дисбаланс эндотоксин-связывающих систем является одним из важнейших звеньев в патогенезе развития и прогрессирования местного и системного воспаления при ХОБЛ, а возможно, также влияет на фенотипическое проявление заболевания. Дальнейшее изучение LPS-связывающих систем в контексте ХОБЛ и его фенотипических проявлений, частоты обострений и ответа на проводимую терапию представляется перспективным направлением и может впоследствии повлиять на имеющиеся стандарты ведения больных с ХОБЛ. Данная тема требует дальнейших углубленных научных исследований. ■

Белоглазов Владимир Алексеевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым; **Яцков Игорь Анатольевич**, ассистент кафедры внутренней медицины № 2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, Республика Крым. Автор, ответственный за переписку: Белоглазов Владимир Алексеевич, E-mail: biloglazov@mail.ru

Литература:

1. Ait-Belgnaoui A., Durand H., Cartier C., Chaumaz G., Eutamene H., Ferrier L., Houdeau E., Fioramonti J., Bueno L., Theodorou V., Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, Vol. 37, pp. 1885-1895.-doi:10.1016/j.psyneuen.2012.03.024
2. Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновая теория атеросклероза // Физиология человека. – 2015. – Т. 41, №1. – С. 89. doi:10.7868/S0131164615010026
3. Аннополи А.В., Яковлев М.Ю., Рудик А.А., Лиходед В.Г. Эндотоксин-связывающие системы крови // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. –1990. – Т.11. – С. 100-105. https://immunitet.ru/doc/et_sist_krovi.htm
4. Bailey M.T., Dowd S.E., Galley J.D., Hufnagle A.R., Allen R.G., Lyte M., Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: Implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain. Behav. Immun.*, 2011, Vol. 25, pp. 397-407.- doi:10.1016/j.bbi.2010.10.023

5. Barnes R.L., Glantz S.A. Endotoxins in tobacco smoke: shifting tobacco industry positions. *Nicotine Tob Res.*, 2007, Vol. 9, no. 10, pp. 995-1004. doi:10.1080/14622200701488392
6. Білоглазов В.А., Таха А.М. Мукозальный антиэндотоксиновый иммунитет и липополисахаридсвязывающий белок у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких // Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. Київ-Луганськ. – 2012. – Т.1, №109. – С. 78-87. h t t p : // www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?C21COM=2&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&IMAGE_FILE_DOWNLOAD=1&Image_file_name=PDF/petm_2012_16_5-6_22.pdf
7. Bruce C., Beamer L.J., and Tall A.R. The implications of the structure of the bactericidal/permeability-increasing protein on the lipid-transfer function of the cholesteryl ester transfer protein. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 1998, Vol. 8, pp. 426-434. - doi:10.1016/s0959-440x(98)80118-8
8. Burney P., Jarvis D., Perez-Padilla R. The global burden of chronic respiratory disease in adults. *Int J Tuberc. Lung Dis.*, 2015, Vol. 19, pp. 10-20. - doi:10.5588/ijtld.14.0446
9. Can U., Yerlikaya F.H., Yosunkaya S. Role of oxidative stress and serum lipid levels in stable chronic obstructive pulmonary disease. *J. Chin. Med. Assoc.*, 2015, Vol. 78, pp. 702-708.- doi:10.1016/j.jcma.2015.08.004
10. Clark, J.G., Madtes D.K., Martin T.R., Hackman R.C., Farrand A.L., Crawford S.W. Idiopathic pneumonia after bone marrow transplantation: cytokine activation and lipopolysaccharide amplification in the bronchoalveolar compartment. *Crit. Care Med.*, 1999, Vol. 27, pp. 1800-1806. - doi:10.1097/00003246-199909000-00016
11. Chuchalin A., Khaltayev N., Antonov N., Galkin D., Manakov L., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A., Bousquet J., Pereira M., Demko I. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2014, Vol. 9, pp. 963-974.-doi:10.2147/COPD.S67283
12. Dentener M.A., Creutzberg E.C., Schols A.M. Systemic anti-inflammatory mediators in COPD: increase in soluble interleukin 1 receptor II during treatment of exacerbations. *Thorax*, 2001, Vol. 56, no. 9, pp. 721-726.-doi:10.1136/thorax.56.9.721
13. Dubin W., Martin T.R., Swoveland P., Leturcq D.J., Moriarty A.M., Tobias P.S., Bleecker E.R., Goldblum S.E., Hasday J.D. Asthma and endotoxin: lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 in bronchoalveolar compartment. *Am. J. Physiol.*, 1996, Vol. 270, pp. 736-744.-doi:10.1152/ajplung.1996.270.5.L736
14. Emancipator K., Csako G., Elin R.J. In vitro inactivation of bacterial endotoxin by human lipoproteins and apolipoproteins. *Infect. Immun.*, 1992, Vol. 60, pp. 596-601.-doi:10.1128/IAI.60.2.596-601.1992
15. Frevert C.W., Matute-Bello G., Skerrett S.J., Goodman R.B. Effect of CD14 blockade in rabbits with *Escherichia coli* pneumonia and sepsis. *J. Immunol.*, 2000, Vol. 164, no. 12, pp. 5439-5445. - doi:10.4049/jimmunol.164.10.5439
16. Гордиенко А.И., Белоглазов В.А., Кубышкин А.В. Дисбаланс показателей гуморального антиэндотоксинового иммунитета и низкоинтенсивное воспаление при сахарном диабете 1 и 2 типа // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016. – Т.60, №3. – С. 61. <https://pfiet.ru/article/view/839>
17. Гордиенко А.И., Кубышкин А.В., Гордиенко А.И., Кубышкин В.А. Нарушения антиэндотоксиновой защиты у больных лейкоемией и миелодиспластическим синдромом // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2017. – Т.61, №3. – С. 83. <https://pfiet.ru/article/view/468/369>
18. Gunay S., Sariaydin M., Acay A. New Predictor of Atherosclerosis in Subjects With COPD: Atherogenic Indices. *Respir. Care*, 2016, Vol. 61, pp. 1481-1487. - doi:10.4187/respcare.04796
19. Henning M.F., Herlax V., and Bakas, L. Contribution of the c-terminal end of apolipoprotein AI to neutralization of lipopolysaccharide endotoxic effect. *Innate Immun.*, 2011, Vol. 17, pp. 327-337. -doi:10.1177/1753425910370709
20. Jiao Y.L., Wu M.P. Apolipoprotein A-I diminishes acute lung injury and sepsis in mice induced by lipoteichoic acid. *Cytokine*, 2008, Vol. 43, pp. 83-87. - doi:10.1016/j.cyto.2008.04.002
21. Kelley S.L., Lukk T., Nair S.K., Tapping R.I. The crystal structure of human soluble CD14 reveals a bent solenoid with a hydrophobic amino-terminal pocket. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 190, pp. 1304-1311.- doi:10.4049/jimmunol.1202446
22. Keri S., Szabo C., Kelemen O. Expression of toll-like receptors in peripheral blood mononuclear cells and response to cognitive-behavioral therapy in major depressive disorder. *Brain Behavior and Immunity*, 2014, Vol. 40, pp. 235-243.-doi:10.1016/j.bbi.2014.03.020
23. Kim C., Lee J.M., Park S.W., Kim K.S., Lee M.W., Paik S. Attenuation of cigarette smoke-induced emphysema in mice by apolipoprotein A-1 overexpression. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2016, Vol. 54, pp. 91-102. - doi:10.1165/rcmb.2014-0305OC
24. Kim J.I., Lee C.J., Jin M.S., Lee C.H., Paik S.G., Lee H., Lee J.O. Crystal structure of CD14 and its implications for lipopolysaccharide signaling. *J. Biol. Chem.*, 2005, Vol. 280, pp. 11347-11351.-doi:10.1074/jbc.M414607200
25. Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M., Gudmundsson G., Welte T., Nizankowska-Mogilnicka E., Studnicka M., Bateman E., Anto J.M., Burney P., Mannino D.M., Buist S.A. COPD in never smokers. *Chest*, 2011, Vol. 139, no. 4, pp. 752-763.- doi:10.1378/chest.10-1253
26. Laugerette F., Alligier M., Bastard J.P., Draï J., Chanseaneume E., Lambert-Porcheron S., Laville M.,

- Morio B., Vidal H., Michalski M.C., Overfeeding increases postprandial endotoxemia in men: Inflammatory outcome may depend on LPS transporters LBP and sCD14. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2014, Vol. 58, pp. 1513-1518.-doi:10.1002/mnfr.201400044
27. Laugerette F., Furet J.P., Debard C., Daira P., Loizon E., Geloën A., Soulagé C.O., Simonet C., Lefils-Lacourtablaise J., Bernoud-Hubac N., Bodennec J., Peretti N., Vidal H., Michalski M.C., Oil composition of high-fat diet affects metabolic inflammation differently in connection with endotoxin receptors in mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2012, Vol. 302, pp. 374-386.-doi:10.1152/ajpendo.00314.2011
28. Levine D.M., Parker T.S., Donnelly T.M., Walsh A., Rubin A.L. In vivo protection against endotoxin by plasma high density lipoprotein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, Vol. 90, pp. 12040-12044.-doi:10.1073/pnas.90.24.12040
29. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, Vol. 380, pp. 2095-2128.-doi:10.1016/S0140-6736(12)61728-0
30. Ma J., Liao X.L., Lou B., Wu M.P. Role of apolipoprotein A-I in protecting against endotoxin toxicity. *Acta Biochim. Biophys.*, 2004, Vol. 36, pp. 419-424. -doi:10.1093/abbs/36.6.419
31. Maes M., Kubera M., Leunis J.C. The gut-brain barrier in major depression: Intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuroendocrinol.*, 2008, Vol. 29, pp. 117-124. -<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18283240/>
32. Martin T. R., Mathison, P. S., Tobias D.J., Leturcq A.M., Moriarty J.C., Maunder R. J., Ulevitch R. J. Lipopolysaccharide binding protein enhances the responsiveness of alveolar macrophages to bacterial lipopolysaccharide: implications for cytokine production in normal and injured lungs. *J. Clin. Invest.*, 1992, Vol. 90, pp. 2209-2219.-doi:10.1172/JCI116106
33. Martin T.R., Rubenfeld G.D., Ruzinski J.T., Goodman R.B., Steinberg K.P., Leturcq D.J., Moriarty A.M., Raghu G., Baughman R.P., Hudson L.D. 1997. Relationship between soluble CD14, lipopolysaccharide binding protein, and the alveolar inflammatory response in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, Vol. 155, pp. 937-944.-doi:10.1164/ajrccm.155.3.9117029.
34. Maslanik T., Tannura K., Mahaffey L., Loughridge A.B., Benninson L., Ursell L., Greenwood B.N., Knight R., Fleshner M., Commensal bacteria and mamps are necessary for stress-induced increases in il-1 β and il-18 but not IL-6, il-10 or mcp-1. *PLoS ONE*, 2012, Vol. 7, no. 12, e50636.-doi:10.1371/journal.pone.0050636
35. Nicholas B. L., Skipp P., Barton S., Singh D., Bagmane D., Mould R. Identification of lipocalin and apolipoprotein A1 as biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, Vol. 181, pp. 1049-1060. -doi:10.1164/rccm.200906-0857OC
36. Polosukhin V.V., Cates J.M., Lawson W.E. Bronchial secretory immunoglobulin a deficiency correlates with airway inflammation and progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2011, Vol. 184, pp. 317-327. -doi:10.1164/rccm.201010-1629OC
37. Salvi S.S., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers. *Lancet*, 2009; Vol. 374, pp. 733-743.-doi:10.1016/S0140-6736(09)61303-9.
38. Sharifov O.F., Xu X., Gaggari A., Grizzle W.E., Mishra V.K., Honavar, J. Anti-inflammatory mechanisms of apolipoprotein A-I mimetic peptide in acute respiratory distress syndrome secondary to sepsis. *PLoS ONE*, 2013, Vol. 8, e64486. -doi:10.1371/journal.pone.0064486
39. Sood A., Assad N.A., Barnes P.J. ERS/ATS workshop report on respiratory health effects of household air pollution. *Eur. Respir. J.*, 2018. Vol. 51, no. 1, 1700698.-doi:10.1183/13993003.00698-2017.
40. Stephens R.C.M., Fidler K., Wilson P., Barclay G.R. Endotoxin immunity and the development of the systemic inflammatory response syndrome in critically ill children. *Intensive Care Med.*, 2006, Vol. 32, no. 1, pp. 286-294.- doi:10.1007/s00134-005-0019-z
41. Tan Y., Kagan J.C. A cross-disciplinary perspective on the innate immune responses to bacterial lipopolysaccharide. *Mol. Cell*, 2014, Vol. 54, pp. 212-223.-doi:10.1016/j.molcel.2014.03.012
42. Tasaka S., Ishizaka A., Yamada W., Shimizu M. Effect of CD14 blockade on endotoxin-induced acute lung injury in mice. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 2003, Vol. 29, no. 1, p. 252-258.-doi:10.1165/ajrccm.2002-0132OC
43. Tobias P.S., Soldau K., Ulevitch R.J. Identification of a lipid A binding site in the acute phase reactant lipopolysaccharide binding protein. *J. Biol. Chem.*, 1989, Vol. 264, pp. 10867-10871. -<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2471708/>
44. Tobias P.S., Soldau K., Ulevitch R.J. Isolation of a lipopolysaccharide-binding acute phase reactant from rabbit serum. *J. Exp. Med.*, 1986, Vol. 164, pp. 777-793.-doi:10.1084/jem.164.3.777
45. Van Amersfoort E.S., Van Berkel T.J., Kuiper J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2003, Vol. 16, pp. 379-414.-doi:10.1128/CMR.16.3.379-414.2003
46. Vreugdenhil, A.C., Snoek A.M., van't Veer C., Greve J. W., Buurman W. A. LPS-binding protein circulates in association with apoB-containing lipoproteins and enhances endotoxin-LDL/VLDL interaction. *J. Clin. Invest.*, 2001, Vol. 107, pp. 225-234.-doi:10.1172/JCI10832
47. Wright S.D., Ramos R. A., Tobias P. S., Ulevitch R. J., and Mathison J. C. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein.

- Science, 1990, Vol. 249, pp. 1431-1433.-doi:10.1126/science.1698311
48. Wurfel M.M., Kunitake S.T., Lichenstein H., Kane J.P., Wright S.D. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein is carried on lipoproteins and acts as a cofactor in the neutralization of LPS. *J. Exp. Med.*, 1994, Vol. 180, pp. 1025-1035. - doi:10.1084/jem.180.3.1025
 49. Wurfel M.M., Monks B.G., Ingalls R.R., Dedrick R.L., Delude R., Zhou D., Lamping N., Schumann R.R., Thieringer R., Fenton M.J. Targeted deletion of the lipopolysaccharide (LPS)-binding protein gene leads to profound suppression of LPS responses ex vivo, whereas in vivo responses remain intact. *J Exp Med.* 1997;186(12):2051-2056.-doi:10.1084/jem.186.12.2051
 50. Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин и воспаление. Дерматовенерология. Национальное руководство. Краткое издание. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 70 http://library.zsmu.edu.ua/cgi/irbis64r_14/fulltext/Dermatovenerologija/ButovJuS13_Dermat_Nacio_ruk.pdf
 51. Zanoni I., Ostuni R., Marek L.R., Barresi S., Barbalat R., Barton G.M., Granucci F., Kagan J.C. CD14 controls the LPS-induced endocytosis of Toll-like receptor 4. *Cell*, 2011, Vol. 147, pp. 868-880.-doi:10.1016/j.cell.2011.09.051
 52. Di Lorenzo F, Kubik L, Oblak A, et al. Activation of Human Toll-like Receptor 4 (TLR4) Myeloid Differentiation Factor 2 (MD-2) by Hypoacylated Lipopolysaccharide from a Clinical Isolate of *Burkholderia cenocepacia*. *J Biol Chem* 2015;290(35):21305-19.
 53. Molinaro A, Holst O, Di Lorenzo F, et al. Chemistry of lipid A: At the heart of innate immunity. *Chem Eur J* 2015,21:500–519.
 54. Di Lorenzo F, Silipo A, Matier T et al. Prevotella denticola lipopolysaccharide from a cystic fibrosis isolate possesses a unique chemical structure. *Eur J Org Chem* 2016, 1732–1738
 55. Holst O, Molinaro A. Core Region and Lipid A Components of Lipopolysaccharides. In: Moran A, Holst O, Brennan PJ, von Itzstein M (eds.). *Microbial Glycobiology. Structures, Relevance and Applications*. Academic Press, 2010, 29-55
 56. Knirel YA. Structure of O-Antigens. In: Knirel, YA, Valvano MA (eds.). *Bacterial lipopolysaccharides – Structure, chemical synthesis, biogenesis and interaction with host cells*. Wien, Springer, 2011, 41–118.
 57. Munford RS. Sensing Gram-Negative Bacterial Lipopolysaccharides: a Human Disease Determinant? *Infect Immun* 2008;76:454-465.
 58. Di Lorenzo F, Palmigiano A, Al Bitar-Nehme S, et al. The Lipid A from *Rhodopseudomonas palustris* Strain BisA53 LPS Possesses a Unique Structure and Low Immunostimulant Properties. *Chemistry*. 2017;23(15):3637-3647
 59. Park BS, Song DH, Kim HM, Choi BS, Lee H, Lee JO. The structural basis of lipopolysaccharide recognition by the TLR4-MD-2 complex. *Nature* 2009; 458:1191–5.
 60. Lembo-Fazio L, Billod JM, Di Lorenzo F, et al. Bradyrhizobium Lipid A: Immunological Properties and Molecular Basis of Its Binding to the Myeloid Differentiation Protein-2/Toll-Like Receptor 4 Complex. *Front Immunol* 2018;9:1888.
 61. Pallach M, Di Lorenzo F, Facchini FA, Gully D, Giraud E, Peri F, Duda KA, Molinaro A, Silipo A. Structure and inflammatory activity of the LPS isolated from *Acetobacter pasteurianus* CIP103108. *Int J Biol Macromol* 2018;119:1027-1035.
 62. Ohto U, Fukase K, Miyake K, Satow Y. Crystal structures of human MD-2 and its complex with antiendotoxic lipid IVA. *Science* 2007; 316:1632–4.
 63. Maeshima N, Fernandez R. Recognition of lipid A variants by the TLR4-MD-2 receptor complex. *Front Cell Infect Microbiol* 2013; 3:3
 64. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, Davies J, Ervine A, Poulter L, Pachter L, et al. 2010. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One*. 5:e8578.
 65. Cabrera-Rubio R, Garcia-Nunez M, Seto L, Anto JM, Moya A, Monso E, Mira A. 2012. Microbiome diversity in the bronchial tracts of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol*. 50:3562–3568.
 66. Pragman AA, Kim HB, Reilly CS, Wendt C, Isaacson RE. 2012. The lung microbiome in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 7:e47305.
 67. Pragman AA, Lyu T, Baller JA, Gould TJ, Kelly RF, Reilly CS, Isaacson RE, Wendt CH. 2018. The lung tissue microbiota of mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Microbiome*. 6:7.
 68. Sinha R, Weissenburger-Moser LA, Clarke JL, Smith LM, Heires AJ, Romberger DJ, LeVan TD. 2018. Short term dynamics of the sputum microbiome among COPD patients. *PLoS One*. 13:e0191499.
 69. Sethi S, Murphy TF. 2008. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 359:2355–2365.
 70. Erb-Downward JR, Thompson DL, Han MK, Freeman CM, McCloskey L, Schmidt LA, Young VB, Toews GB, Curtis JL, Sundaram B, et al. 2011. Analysis of the lung microbiome in the “healthy” smoker and in COPD. *PLoS One*. 6:e16384.
 71. Ko FW, Chan KP, Hui DS, Goddard JR, Shaw JG, Reid DW, Yang IA. 2016. Acute exacerbation of COPD. *Respirology*. 21:1152–1165.
 72. Feng YE, Li-Xian HE, Cai BQ, Wen FQ, Chen BY, Hadiarto M, Chen RC. 2013. Spectrum and antimicrobial resistance of common pathogenic bacteria isolated from patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in mainland of China. *Chin Med J*. 126:2207–2214.
 73. Einarsson GG, Comer DM, Mcilreavey L, Parkhill J, Ennis M, Tunney MM, Elborn JS. 2016. Community dynamics and the lower airway microbiota in stable

- chronic obstructive pulmonary disease, smokers and healthy non-smokers. Thorax. 71:795–803.*
74. Wang C, Xu J, Yang L, Xu Y, Zhang X, Bai C, Kang J, Ran P, Shen H, Wen F, et al. 2018. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study. *Lancet. 391:1706–1717.*